



NARRATIVE REVIEW

Understanding, assessing and treating immune, endothelial and haemostasis dysfunctions in bacterial sepsis



Massimo Girardis^{1*} , Sascha David², Ricard Ferrer³, Julie Helms⁴, Nicole P. Juffermans⁵, Ignacio Martin-Loeches^{6,7}, Pedro Povoas^{8,9,10}, Lene Russell^{11,12}, Manu Shankar-Hari^{13,14}, Toshiaki Iba¹⁵, Irene Coloretti¹, Nicholas Parchim¹⁶ and Nathan D. Nielsen¹⁶

Понимание, оценка и лечение иммунных, эндотелиальных и гемостазиологических дисфункций при бактериальном сепсисе

Перевод В.С. Гороховского



Понимание, оценка и лечение иммунных, эндотелиальных и гемостазиологических дисфункций при бактериальном сепсисе

Massimo Girardis, Sascha David, Ricard Ferrer, Julie Helms, Nicole P. Juffermans, Ignacio Martin-Loeches, Pedro Povoas, Lene Russell, Manu Shankar-Hari, Toshiaki Iba, Irene Coloretti, Nicholas Panchim, Nathan D. Nielsen

Аннотация

Взаимодействие между иммунной системой, системой свёртывания крови и эндотелием имеет решающее значение для регуляции реакции организма на инфекцию. Однако при сепсисе и других критических состояниях неконтролируемая иммунная реакция может привести к чрезмерным изменениям в этих механизмах, что приводит к коагулопатии, дисфункции эндотелия и полиорганной недостаточности. Цель этого обзора — предоставить исчерпывающий анализ патофизиологических механизмов, которые регулируют сложное взаимодействие между иммунной дисфункцией, дисфункцией эндотелия и свёртыванием крови при сепсисе. В нём особое внимание уделяется клинической значимости, методам оценки и потенциальным терапевтическим вмешательствам. Понимание этих механизмов необходимо для разработки эффективных методов лечения, которые могут модулировать иммунный ответ, снижать риск тромбоза, восстанавливать функцию эндотелия и в конечном итоге повышать выживаемость пациентов.

Take-home message

Сложное взаимодействие между нарушением регуляции иммунитета, дисфункцией эндотелия и коагулопатией является важнейшим фактором в патогенезе сепсиса и полиорганной недостаточности. Понимание этих механизмов может открыть возможности для разработки новых методов диагностики и терапевтических вмешательств, которые потенциально могут улучшить клинические результаты за счёт целенаправленного лечения нарушений иммунитета, коагуляции и эндотелиальной дисфункции.



Введение

Сложное взаимодействие между иммунным ответом, свёртываемостью крови и эндотелием является фундаментальной частью регулируемой, то есть физиологической, реакции организма на инфекцию. Без эффективной совместной работы этих трёх очень сложных систем ни одна инфекция не может быть успешно устранена. Всякий раз, когда это взаимодействие по тем или иным причинам становится несинхронизированным, его можно описать как «нарушенную реакцию организма» — описательный термин, широко используемый с тех пор, как в 2016 году было изменено определение сепсиса [1]. Стоит отметить, что нарушение реакции организма является общей характеристикой для нескольких синдромов критических состояний, таких как сепсис, острый респираторный дистресс-синдром и панкреатит. При сепсисе нарушение регуляции иммунного ответа организма определяется как патологическое нарушение и/или изменение гомеостаза, обусловленного иммунной резистентностью, переносимостью заболевания и механизмами разрешения, которые происходят одновременно. Резистентность относится к эффекторным иммунным механизмам, которые снижают нагрузку патогена за счёт обнаружения, нейтрализации, уничтожения или удаления микроорганизмов, а также за счёт воспаления, опосредованного иммунной системой [2]. В этом контексте, иммунно-тромбоз (или тромбо-воспаление) относится к иммунной реакции, отвечающей за свертывания и микротромбообразование, способствуя распознаванию возбудителя, его локализации и уничтожению. Однако, при сепсисе и других критических состояниях, дисрегуляция иммунного ответа приводит к интенсивной активации лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия, при чрезмерной активации факторов свертывания, что, в сочетании с неполноценной работой антикоагулянтной и фибринолитической систем, может привести к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), связанного с полиорганной дисфункцией и высокой смертностью [3, 4]. Поэтому стратегии, направленные на борьбу с чрезмерной активацией иммунной системы, генерацией тромбина, и эндотелиальной дисфункцией могут помочь пострадавшим пережить инфекционные вызовы [5].



Цель этого обзора — предоставить исчерпывающий анализ патофизиологических механизмов, регулирующих сложное взаимодействие между иммунной дисфункцией, дисфункцией эндотелия и коагуляцией при сепсисе, с акцентом на их клиническую значимость, методы оценки и потенциальные терапевтические вмешательства.

Патофизиологические механизмы взаимодействия между иммунными клетками, эндотелием и системой гемостаза при сепсисе

Иммунные клетки

При сепсисе моноциты и нейтрофилы играют важнейшую роль в активации воспаления, экспрессируя рецепторы, такие как Toll-like рецепторы (TLR), Fcγ-рецепторы, рецепторы, сопряженные с G-белком, и рецепторы, активируемые протеазами (PAR). Эти рецепторы реагируют на различные стимулы. При сепсисе моноциты высвобождают провоспалительные цитокины и активируют иммунный ответ, тем самым запуская активацию нейтрофилов, которая приводит к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). NET-клетки представляют собой деконденсированные волокна дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), содержащие цитруллинированные гистоны и протеолитические ферменты, такие как миелопероксидаза и нейтрофильная эластаза [6]. Микровезикулы (MVs) — это везикулы плазматической мембраны субмикронных размеров, которые высвобождаются активированными клетками. MVs (особенно из эндотелиальных клеток и лейкоцитов) высвобождаются во время экспрессии тканевого фактора (TF), вызванной сепсисом, и способствуют воспалительным сигнальным путям в кровеносных сосудах и сердце [7]. Воздействие фосфатидилсерина на мембрану эндотелиальных клеток и лейкоцитов вызывает образование прокоагулянтных и антикоагулянтных комплексов факторов свертывания крови на поверхности клеток. Интересно, что эндотелиальные клетки и лейкоциты также обладают фибринолитическими функциями [8]. Совместная локализация микровезикул на нейтрофильных межклеточных ловушках образует поверхность, способную стимулировать свертывание крови, тем самым способствуя



потенциальной прокоагулянтной активности NET за счёт активации контактного пути (фактора XII) ДНК [9]. Кроме того, NET обладают высокой способностью связывать тромбоциты. При сепсисе лейкоциты также связаны с различными типами клеточной гибели, включая некроз, некроптоз и пироптоз [10]. Клеточные компоненты, высвобождающиеся из мёртвых клеток, а именно молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs), в том числе ДНК, гистоны и «высокомобильная группа белков» (HMGB-1), обладают сильным провоспалительным и прокоагулянтным действием и усиливают тромбоз и воспаление, связываясь с рецепторами для патогенассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) [11] (рис. 1).

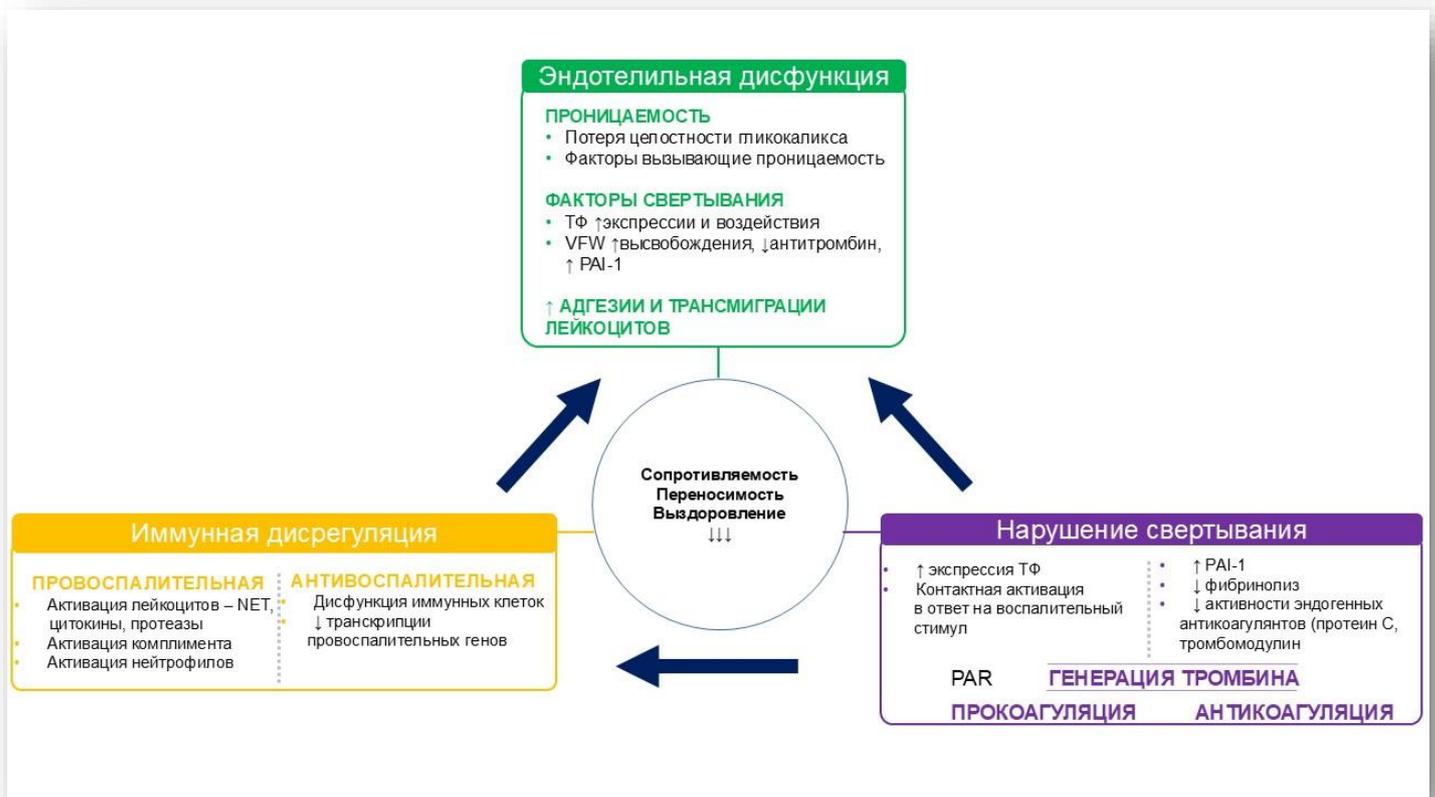


Рисунок 1 Ключевые компоненты патофизиологического взаимодействия между эндотелием, иммунной системой и системой свертывания крови. * ангиопоэтины, сфингозиновые фосфатазы; **апоптоз иммунных клеток (T-, B-, дендритных клеток), истощение T-клеток, экспрессия mHLA-Dr ↓, увеличение количества регуляторных T-клеток, нарушение фагоцитоза. TF тканевой фактор, VWF фактор фон Виллебранда, PAI-1 ингибитор активатора плазминогена-1, NET нейтрофильная внеклеточная ловушка, PAR протеин, активирующий рецептор



Эндотелий

Реакция эндотелия на воспаление — это эволюционно обусловленное явление, необходимое для эффективного контроля иммунной системой источника инфекции. Однако, если реакция носит системный и одномоментный характер - это может быть вредным для организма. Сепсис вызывает обнажение прокоагулянтных, проадгезивных поверхностей эндотелия и повышает его проницаемость [12]. Например, системное воспаление приводит к разрушению эндотелиального гликокаликса (eGC) [13]. Гликокаликс — это гелеобразный слой, покрывающий поверхность эндотелия и состоящий из мембраносвязывающих протеогликанов, боковых цепей гликозаминогликанов и высокомолекулярных полисахаридов, которые связывают функциональные белки, такие как антитромбин [14]. Однако, поскольку гликокаликс хрупок, он может легко разрушаться и деградировать из-за усиленных воспалительных реакций [14]. Потеря гликокаликса приводит к обнажению прокоагулянтной поверхности эндотелия, а также к повышенной экспрессии фактора фон Виллебранда (VWF) на поверхности эндотелия и моноцитов. Фактор фон Виллебранда запускает коагуляцию и чрезмерную выработку тромбина. Затем тромбин превращает фибриноген в мономеры фибрина, которые собираются в нерастворимую фибриновую сеть, что дополнительно усиливается прямой активацией контактного пути и ингибированием фибринолиза бактериальными полифосфатами [15]. В то же время системное воспаление вызывает высвобождение VWF из эндотелия. Острый избыток VWF в кровотоке расходует его расщепляющую протеазу (дизинтегрин и металлопротеиназу с мотивом тромбоспондина 1-го типа [ADAMTS13]), так что на поверхности эндотелия присутствуют преимущественно сверхкрупные мультимеры VWF (ULVWM), которые агрегируют тромбоциты и в конечном итоге ухудшают перфузию микрососудов [13, 14, 16]. Наконец, повышенная экспрессия эндотелиальных клеток и воздействие молекул поверхностной адгезии, таких как межклеточные молекулы адгезии 1 (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудов 1 (VICAM-1), вызывают адгезию лейкоцитов и их трансмиграцию в здоровые ткани, что приводит к органной недостаточности [6, 12, 17].



В недавнем систематическом обзоре была проанализирована взаимосвязь между концентрацией компонентов гликокаликса в плазме и структурными характеристиками эндотелия [18]. Хотя в большинстве исследований сообщалось об увеличении концентрации продуктов гликокаликса в плазме, структурные оценки с помощью методов визуализации показали, что истончение эндотелиального гликокаликса не всегда соответствует повышению концентрации компонентов гликокаликса в плазме, и не было обнаружено доказательств, подтверждающих предположение о том, что проницаемость капилляров действительно повышается при повышении уровня фрагментов гликокаликса в плазме (рис. 1).

Гемостаз

Роль системы гемостаза имеет первостепенное значение для первоначального иммунного ответа. Активация коагуляции — это быстрый механизм локализации и нейтрализации инфекционных агентов внутри тромбов, и этот процесс происходит как в тканях, так и в кровотоке. Патогены выработали стратегии, которые целенаправленно воздействуют на пути коагуляции [19]. Например, некоторые микроорганизмы обладают способностью растворять фибриновые сгустки с помощью ферментативной активности, в то время как другие могут подавлять агрегацию тромбоцитов [20]. Чрезмерная и неконтролируемая активация механизмов свёртывания крови, связанная с недостаточной активностью механизмов расщепления фибрина, приводит к избыточной выработке тромбина, что является ключевым фактором в развитии коагулопатии, вызванной сепсисом (SIC) [21]. Фибринолиз характеризуется превращением связанного с фибрином плазминогена в плазмин под действием тканевого активатора плазминогена (t-PA) и, в меньшей степени, урокиназы (u-PA). Затем плазмин расщепляет фибрин, высвобождая специфические продукты распада фибрина, в том числе D-димер [22]. Выработка плазмина в основном контролируется ингибитором активатора плазминогена (PAI-1) и ингибитором фибринолиза, активируемым тромбином (TAFI), в присутствии тромбомодулина [23]. Хотя патогенез в значительной степени остаётся неизвестным, в нескольких исследованиях было отмечено, что у пациентов с ДВС-синдромом, вызванным сепсисом,



наблюдается нарушение фибринолиза, что связано с повышением уровня ингибитора активации плазминогена 1 типа PAI-1 (секретируемого эндотелиальными клетками и активированными тромбоцитами), активацией тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза TAFI [24] и разрушением плазминогена нейтрофильной эластазой из нейтрофильных внеклеточных ловушек [25]. Контррегуляторные системы также теряют свою эффективность. При сепсисе снижается концентрация естественных антикоагулянтов (протеина С, протеина S и антитромбина) в плазме. Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) подавляет фибринолиз, взаимодействуя с факторами свертывания крови VII, X и TF, ограничивая активацию коагуляционного каскада [26]. Злокачественная пурпура, обычно связанная с менингококковой и пневмококковой инфекциями, широко рассматривается как архетип нарушения гемостаза при сепсисе, характеризующийся внутрисосудистым свертыванием крови, которое быстро развивается при ДВС-синдроме, сопровождаясь некрозом эпидермиса и воспалительным васкулитом [27].

Помимо влияния на свёртываемость крови, тромбоциты играют важнейшую роль в иммунной системе и выделяют несколько веществ, которые напрямую способствуют активации нейтрофилов и привлечению лейкоцитов посредством экспрессии P-селектина [28], который связывает нейтрофилы и моноциты с активированными тромбоцитами [29]. Они также экспрессируют TLR-4 и напрямую активируют альтернативный и классический пути комплемента посредством комплемент-связывающих рецепторов [30].

Система комплемента является ключевым регулятором иммунитета, который связывает врождённый и адаптивный иммунные ответы и способствует опсонизации и лизису вторгшихся патогенов. Каскад комплемента может быть активирован тремя путями в результате вторжения патогенов, повреждения тканей и связанного с этим высвобождения DAMP [31]. При сепсисе система комплемента играет защитную роль против обширных бактериальных инфекций, но также может напрямую способствовать гипервоспалительному состоянию, приводящему к таким осложнениям, как полиорганная недостаточность. Далее по пути комплемента анафилатоксины, активированный комплемент 3 (C3a) и активированный комплемент 5 (C5a),



способствуют активации тромбоцитов, их агрегации и высвобождению провоспалительных медиаторов [32] (рис. 1).

Клинические аспекты нарушений эндотелия и гемостаза, вызванных иммунной дисфункцией

В 2001 году Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) опубликовало определение и диагностические критерии явного ДВС-синдрома [33]. Несмотря на то, что критерии явного ДВС-синдрома получили широкое признание, они были разработаны для диагностики явного (часто позднего или прогрессирующего) ДВС-синдрома. Были высказаны предположения, что использование этих критериев может привести к несвоевременной диагностике ДВС-синдрома [34], при которой лечение пациента, скорее всего, будет неэффективным. В результате ISTH опубликовал ещё один набор упрощённых диагностических критериев, предназначенных для выявления ранней фазы ДВС-синдрома при сепсисе, то есть коагулопатии, вызванной сепсисом (SIC) [35]. SIC включает в себя упрощённую оценку органной недостаточности (SOFA) > 2 , подсчёт тромбоцитов и протромбиновое время, что позволяет легко рассчитать его у постели больного (рис. 2). Распространённость и смертность от SIC при сепсисе (согласно определению Sepsis-3) были изучены в ходе вторичного анализа двух рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [36], в которых распространённость SIC составила 22,1% и 24,2% соответственно. 90-дневная смертность пациентов с SIC в исследовании HYPRESS (сепсис без шока) была значительно выше (почти в два раза), чем у пациентов без SIC (26,8% против 13,9%, $p = 0,027$). Несмотря на то, что в этом РКИ участвовали пациенты с относительно менее тяжёлым течением болезни, а число умерших было небольшим (15 из 56 пациентов в группе с SIC и 28 из 201 пациента в группе без SIC), исследование показало, что SIC связана с более высокой заболеваемостью и смертностью и должна рассматриваться как ранний предупреждающий признак надвигающегося сепсиса. Неоднократно подтверждалась эффективность оценки SIC как критерия неблагоприятного исхода. Например, Chen и др. наблюдали одинаковую прогностическую ценность шкал сепсис-индуцированной коагулопатии и ДВС-синдрома для 28-



дневной смертности среди 452 пациентов [37], а Li и др. сообщили о сопоставимой прогностической точности шкал SIC и SOFA для 28-дневной смертности в проспективном исследовании с участием 209 пациентов [38].



Рисунок 2 Диагностические критерии Международного общества по тромбозу и гемостазу для сепсис-индуцированной коагулопатии и явного диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови. SIC сепсис-индуцированная коагуляция, DIC диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, PT протромбиновое время, INR международное нормализованное отношение, SOFA упрощённая оценка органной недостаточности

Несмотря на широко признанную и тщательно задокументированную связь между активацией коагуляции и развитием дисфункции органов, образование стабильных микрососудистых тромбов, которые могут привести к ишемии тканей и органным расстройствам, по-видимому, нечасто встречается у пациентов с сепсисом [39]. В исследовании, проведённом с помощью вскрытия 51 человека, умершего от сепсиса или септического шока, только у трёх из них были обнаружены микрососудистые тромбы [40], и только у одного человека были обнаружены микротромбы в почках и лёгких. Это открытие позволяет предположить, что микрососудистый тромбоз может не быть значимым фактором в патогенезе сепсиса. Частота острого повреждения почек (ОПП) значительно варьируется в зависимости от исследования, и White и др. [41] сообщили, что примерно у 16% пациентов с сепсисом были



выявлены признаки ОПП; у половины из них была 1-я стадия ОПП, а у 3% — 3-я стадия ОПП (рис. 3). Однако частота тяжёлого ОПП значительно возрастала при наличии ДВС-синдрома. Helms и др. [42] сообщили, что примерно половине пациентов с ДВС-синдромом, связанным с сепсисом, и шоком требовалась заместительная почечная терапия, и эта доля была более чем вдвое больше по сравнению с пациентами без ДВС-синдрома (47,3% против 21,3%, $p < 0.001$). В других отчетах также предполагается тесная связь между ДВС-синдромом и ОПП и их связь с неблагоприятными исходами [43]. Особая архитектура почечных сосудов, характеризующаяся наличием клубочковых капилляров между приносящими и выносящими артериолами, делает почки особенно восприимчивыми к образованию микротромбов. Однако гистопатологические исследования выявили нормальную гистологическую картину с незначительными неспецифическими изменениями в почках как при септическом ОПП у людей, так и при экспериментальном ОПП [44].



Рисунок 3. Биомаркеры и методы оценки иммунной, эндотелиальной и коагуляционной дисфункции у пациентов с сепсисом. HLA-DR изотип человеческого лейкоцитарного антигена-DR, PD-1 белок 1, программирующий клеточную смерть, PD-L1 лиганд 1, программирующий клеточную смерть, CTLA-4 цитотоксический антиген 4 Т-лимфоцитов, IL-6 интерлейкин-6, TNF фактор некроза опухоли, PT протромбиновое время, SOFA упрощенная оценка органной недостаточности



Оценка эндотелия / гемостаза и иммунной системы у постели больного

Эффективная терапия пациентов с сепсисом основана на понимании лежащих в его основе биологических механизмов, при этом ключевую роль играют дисфункция иммунной системы, эндотелия и гемостаза. Иммунный ответ включает в себя множество типов клеток и медиаторов [45]. Несмотря на наличие различных методов, доступных в условиях стационара, в настоящее время не существует единого биомаркера, который мог бы эффективно отражать общее функционирование иммунной системы [46]. Измерения уровня цитокинов и других медиаторов должны быть более комплексными, чтобы обеспечить полное представление об активности иммунной системы и дисфункции эндотелия, а большинство доступных тестов требуют более тщательной стандартизации. Примечательно, что несколько исследований выявили заметную вариативность комбинаций цитокинов у пациентов с септическим шоком [47, 48]. Тесты, оценивающие клеточную активность, дают больше информации, но также могут быть ограниченными. Эти тесты включают проточную цитометрию, исследование субпопуляций лимфоцитов, соотношения CD4⁺/CD8⁺, экспрессию главного комплекса гистосовместимости II (MHC II) (человеческий лейкоцитарный антиген-DR [HLA-DR]) на антигенпрезентирующих клетках (APC), контрольные точки Т-клеток (белок запрограммированной гибели клеток 1 [PD-1], лиганд запрограммированной смерти 1 [PD-L1] и цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 [CTLA-4]), и функциональные тесты для оценки пролиферативной способности, такие как активация Т-клеток с помощью анти-CD28 или стимуляция мононуклеаров периферической крови (PBMC) *in vitro* липополисахаридом или *Escherichia coli*, для измерения продукции цитокинов (например, интерлейкина [IL]-6 и/или фактора некроза опухоли [TNF]) [49]. Простой способ выявить пациентов, подверженных риску иммуносупрессии, — следить за количеством их абсолютных лимфоцитов. При наличии стойкой и необъяснимой лимфопении следует рассмотреть возможность иммунной дисфункции и провести дополнительные тесты [50].



Поддержание целостности эндотелия имеет решающее значение для микроциркуляции и доставки кислорода к тканям, что соответствует основной цели реанимационных мероприятий. Клиническая оценка структуры и функций микроциркуляции позволила нам лучше понять, как сепсис влияет на гликокаликс эндотелия, может служить инструментом прогнозирования и потенциально может направлять будущие терапевтические вмешательства. Микроскопия в тёмном поле позволяет визуализировать нарушение гликокаликса *in vivo*, что даёт возможность определять фенотипически уникальные формы критических заболеваний, а также демонстрировать микроскопические эффекты терапии в режиме реального времени [51]. Проадреномедуллин (про-ADM) — это молекула-предшественник адреномедуллина, пептидного гормона, участвующего в различных физиологических процессах, включая функцию эндотелия и сосудов [52]. При сепсисе повышенный уровень про-ADM может указывать на дисфункцию эндотелия и тяжесть воспалительной реакции. Такой уровень также связан с повышенным риском смертности, что указывает на потенциальную полезность про-ADM в качестве прогностического биомаркера [53]. Для оценки целостности эндотелия было предложено несколько других биомаркеров, в том числе растворимые факторы и клеточные маркеры [54]. Среди них многообещающими биомаркерами для раннего выявления нарушений эндотелия являются ангиопоэтин-1 и -2, а также ангиопоэтин/тирозинкиназа с иммуноглобулиноподобным доменом 2 фактора роста эндотелия (Tie2); эти маркеры могут быть важной терапевтической мишенью для предотвращения органной недостаточности [55].

Проще оценить дисфункцию гемостаза у постели больного. Как уже обсуждалось ранее, шкала ISTH для диагностики ДВС-синдрома, разработанная в 2001 году, стала золотым стандартом для диагностики ДВС-синдрома, но имела ограничения из-за сложности и ресурсоёмкости [33]. Поэтому была разработана шкала SIC, позволяющая диагностировать ДВС-синдром, связанный с сепсисом, на ранней стадии с помощью доступных биомаркеров и шкалы SOFA. В последних рекомендациях предлагается двухэтапный подход: сначала у всех пациентов с сепсисом оценивается шкала



SIC, а затем, при необходимости, шкала ISTH, что помогает принимать терапевтические решения и планировать клинические исследования [35, 56]. Антитромбин и фактор фон Виллебранда были предложены в качестве потенциальных циркулирующих маркеров активации эндотелия [57]. Однако из-за их ограниченной доступности их применение в настоящее время ограничено. Таким образом, несмотря на свои ограничения, шкала SIC является простым и удобным в использовании инструментом для выявления пациентов из группы риска, а также для определения случаев, в которых могут быть полезны индивидуальные антикоагулянтные стратегии (хотя нет убедительных доказательств в пользу их повсеместного применения) [57,58,59]. Важно помнить, что тромбоцитопения очень часто встречается при сепсисе и имеет множество причин, в том числе гемодилюцию, побочные эффекты лекарств (в том числе некоторых часто используемых антибиотиков) и угнетение тромбопоэза [60]. Хотя в различных исследованиях связь между протромбиновым временем/международным нормализованным соотношением (МНО) и кровотечениями, тромбозами и смертностью была неоднозначной, было неоднократно доказано, что тяжёлая тромбоцитопения связана с неблагоприятными исходами для пациентов [61].

Существует значительный интерес к использованию тестов, проводимых на месте оказания медицинской помощи, таких как тромбоэластография (ТЭГ) и тромбоэластометрия, для диагностики нарушений свертываемости крови у пациентов с сепсисом. Эти тесты позволяют выявить гиперкоагуляцию, гипокоагуляцию и нарушение фибринолиза, хотя связь с кровотечениями или тромбозами не установлена [62]. Однако интерпретация результатов ТЭГ/тромбоэластометрии (ROTEM) сложна, а качество доказательств, подтверждающих полезность этих тестов для выявления SIC, по-прежнему считается низким [63].

Влияние стандартных вмешательств при сепсисе на взаимодействие систем

Инфузионная терапия в сочетании с антибиотикотерапией, контролем источника инфекции и применением вазопрессоров является краеугольным камнем лечения сепсиса, особенно у пациентов с шоком. Два ключевых



аспекта инфузионной терапии могут существенно повлиять на коагуляцию и реакцию эндотелия: объем и тип вводимой жидкости. На основании научно обоснованных рекомендаций что введение жидкости следует тщательно сопоставлять с потенциальными рисками накопления жидкости и вредом, причиняемым ее избытком [64]. В частности, эти риски включают в себя длительную искусственную вентиляцию лёгких, обострение острого повреждения почек и повышенную смертность. У пациентов с сепсисом чрезмерное введение жидкости связано с повышением уровня синдекана-1 в крови, который является маркером разрушения эндотелиального гликокаликса, что приводит к капиллярной утечке, отёку тканей и нарушению микроциркуляции [65]. Кроме того, избыток жидкости при сепсисе связан с повышением уровня ангиопоэтина-2, который вызывает дисфункцию эндотелия и повышенную проницаемость [66]. Кроме того, чрезмерное введение жидкости может привести к разжижению факторов свертывания крови и тромбоцитов, тем самым усугубляя коагулопатию, вызванную сепсисом. Но несмотря на априорную привлекательность консервативных стратегий восполнения объема жидкости, аналогичных тем, которые используются при геморрагическом шоке, клинических доказательств их превосходства над более либеральными подходами по-прежнему недостаточно [67].

В качестве инфузионных растворов первой линии для пациентов с сепсисом в настоящее время рекомендуются кристаллоиды (сбалансированные, а не обычные солевые растворы), поскольку на сегодняшний день нет четких клинических преимуществ, но есть некоторые признаки вреда при введении коллоидов по сравнению с кристаллоидами [64, 68]. Использование гидроксипроксиэтилкрахмалов в периперационном периоде, но не у пациентов в критическом состоянии, было связано с повышенной кровопотерей из-за снижения коагуляционной способности, оцениваемой с помощью ТЭГ по сравнению с кристаллоидами или альбумином [69]. Однако на экспериментальных моделях было отмечено, что кристаллоидные растворы по сравнению с коллоидными оказывают противовоспалительное и прокоагулянтное действие [70, 71]. Аналогичным образом, исследования на животных у пациентов с сепсисом показали, что использование кристаллоидов приводит к



большему разрушению гликокаликса и потере его целостности, чем использование синтетических (например, крахмалов) или натуральных (например, альбумина) коллоидов [70, 72]. Использование альбумина, по-видимому, более благоприятно для эндотелия благодаря нескольким неонкотическим свойствам, таким как антиоксидантная активность, а также электрическая и химическая защита поверхностного слоя эндотелия со стабилизацией проницаемости, подвижности лейкоцитов и адгезии [64]. Кроме того, альбумин может оказывать специфическое противовоспалительное и иммуномодулирующее действие при сепсисе. Эти потенциальные защитные свойства альбумина не были подтверждены снижением смертности в крупных рандомизированных исследованиях. Таким образом, использование альбумина в качестве инфузионной терапии рекомендуется только для пациентов с сепсисом, получающих большие объёмы кристаллоидов [73]. В целом, влияние инфузионной терапии на пути коагуляции и эндотелиальные клетки при сепсисе широко варьируется, и необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных стратегий инфузионной терапии для улучшения результатов лечения пациентов с сепсисом.

Эндотелий высвобождает различные вазоактивные факторы. Это могут быть факторы, расширяющие сосуды, такие как оксид азота (NO), простаглицлин и эндотелиальный фактор гиперполяризации, или факторы, сужающие сосуды, такие как тромбоксан и эндотелин-1 [74]. При сепсисе повышенная выработка NO приводит к развитию вазоплегии, дисфункции миокарда, снижению чувствительности к адренергическим стимулам, прямой клеточной токсичности и биоэнергетической недостаточности. Таким образом, были разработаны потенциальные подходы к регулированию выработки NO при сепсисе [75]. В настоящее время в клинической практике в рамках мультимодального подхода используются несколько вазопрессоров со специфическими рецепторами на эндотелиальном уровне. Норэпинефрин является вазопрессором первой линии, рекомендованным для пациентов с сепсисом, и оказывает адренергическое действие с выраженным $\alpha 1$ -агонизмом, умеренным $\beta 1$ -агонизмом и минимальным воздействием на $\beta 2$ -адренергические рецепторы. Использование вазопрессина в сочетании с



норэпинефрином является распространённой практикой для минимизации негативных последствий, связанных с высоким уровнем катехоламинов. Это связано с фармакодинамическими свойствами вазопрессина как эндогенного гормона, который воздействует на эндотелиальные рецепторы V1a, V1b и V2, а также с его потенциальным защитным действием на функцию почек и снижением частоты возникновения сердечных аритмий. Ангиотензин II представляется многообещающим и безопасным некатехоламиновым вазопрессором, что было продемонстрировано как в экспериментальных исследованиях, так и в исследованиях на людях [76]. Интересно, что в моделях на животных ангиотензин II, по-видимому, усиливает иммунный ответ при сепсисе [77], в то время как норадреналин и вазопрессин оказывают преимущественно противовоспалительное действие, способствуя иммунопараличу, вызванному сепсисом [78].

Септические механизмы дисрегуляции, рассмотренные ранее в этой статье, могут служить потенциальными терапевтическими мишенями, начиная от вмешательств, направленных на нарушение функций иммунных клеток, и заканчивая более поздними эффектами, включая нарушение гемостаза и потерю целостности сосудистого барьера. Следовательно, в нескольких исследованиях изучались вмешательства, направленные на нарушение иммунологических, эндотелиальных и гемостатических реакций (таблица 1).

Иммуновоспалительный путь

Стероиды широко используются при лечении сепсиса из-за их обширного воздействия на воспалительную реакцию организма. Известно, что у пациентов с сепсисом стероиды снижают высвобождение провоспалительных факторов, таких как IL-1 и IL-6, протеолитических ферментов, активных форм кислорода и азота, а также других цитокинов. Считается, что эти эффекты частично обусловлены их способностью стабилизировать клеточные мембраны, в том числе лизосомальные [79]. Кроме того, стероиды могут поддерживать целостность эндотелиальных клеток, снижать проницаемость сосудов и повышать чувствительность кровеносных сосудов к катехоламинам за счёт активации адренергических рецепторов [80, 81]. Важно понимать, что влияние на иммунную систему часто зависит от дозы.



Таблица 1. Терапевтические цели и текущие данные о специфических вмешательствах, направленных на дисрегулируемый иммунный воспалительный путь, эндотелий и путь гемостаза

	Обоснование	Исходы	Ссылки
Иммуновоспалительный путь			
Стероиды	Смягчение гипертрофической реакции и заместительная терапия при относительной надпочечниковой недостаточности	-РКИ гидрокортизона при септическом шоке: улучшение разрешения шока и сокращение продолжительности ИВЛ, отсутствие разницы в 90-дневной смертности - Мета-анализ: отсутствие эффекта на смертность, увеличение дней без вазопрессоров, отсутствие значимых нежелательных явлений - РКИ метилпреднизолона при тяжелой внебольничной пневмонии: снижение поздней неэффективности лечения (13% против 31%, $p = 0,02$) - РКИ гидрокортизона при тяжелой внебольничной пневмонии: снижение 28-дневной смертности (абсолютная разница, -5,6 процентов; 95% ДИ, -9,6 до -1,7; $P = 0,006$)	[83, 84] [85] [86] [87]
Контрольные точки иммунной терапии	Модулирование избыточной продукции цитокинов, воздействуя на специфические молекулярные паттерны клеточных рецепторов, ответственных за синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов	-ТАК-242, ингибитор TLR-4, не показал снижения уровня цитокинов и смертности. - Anakinra, рекомбинантный антагонист рецептора IL-1, не показал снижения смертности, но в подгруппе с признаками синдрома активации макрофагов были обнаружены более низкие показатели смертности. - Nangibotide, ингибитор растворимого TREM-1, не показал снижения смертности.	[91] [92] [93]
Внутривенные иммуноглобулины	Модулирование как провоспалительных, так и противовоспалительных реакций, усиливая иммуномодуляцию	-Руководства не рекомендуют использовать внутривенные иммуноглобулины - Метаанализ: ВВИГ, обогащенные IgM, обеспечили снижение показателей смертности в объединенном анализе	[64] [94]



Эндотелий

Альбумин	Восстановление гипотонии и защита и стабилизация поверхностного слоя эндотелия	-Рекомендуется только для пациентов с сепсисом, которым вводятся большие объемы кристаллоидов. - Защитное действие на эндотелий. - Потенциальные противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты.	[64] [65, 66] [73]
Моноклональные антитела	Сохранение целостности и функции гликокаликса, тем самым уменьшая эндотелиальную утечку	-Энибарцимаб, ненейтрализующее моноклональное антитело, нацеленное на адреномедуллин; фаза 2а РКИ: безопасно, переносимо, потенциальное снижение оценки по шкале SOFA - Иматиниб, ингибитор тирозинкиназы; отчет о клиническом случае: снижение сосудистого просачивания при идиопатическом синдроме сосудистого просачивания	[95] [96]
Путь гемостаза			
Антикоагулянты	Противодействие коагулопатии, вызванной сепсисом	-РКИ по гепарину, активированному протеину С, антитромбину и TFPI: нет разницы в смертности, повышенный риск кровотечения (пациенты были включены независимо от наличия SIC/DIC) - РКИ по рекомбинантному человеческому тромбомодулину: нет снижения показателей смертности, преимущество в выживании у пациентов с SIC, не получавших сопутствующую тромбопрофилактику гепарином	[99-101] [102, 103]
Ингибиторы комплемента	Ингибирование прокоагулянтного эффекта перекрестного взаимодействия комплемента с системой гемостаза	-Компстатин, ингибитор конвертазы C3, в моделях на животных: снижение уровня TF и PAI-1, снижение маркеров коагуляции и сохранение антикоагулянтных свойств эндотелия - fRA101295, ингибитор расщепления C5, в модели на животных: повышение бактериального клиренса, повышение антикоагулянтной и барьерной функций эндотелия, снижение уровней ЛПС и C5a	[105] [106]



В частности, было показано, что низкие дозы кортикостерона усиливают воспалительную реакцию макрофагов, активированных липополисахаридом, в то время как более высокие дозы снижают эту реакцию [82].

Влияние низких доз гидрокортизона на пациентов с септическим шоком оценивалось в нескольких РКИ с переменными результатами [83, 84]. Последний метаанализ, включающий 17 исследований с участием более 7000 пациентов, показал, что гидрокортизон не оказывает существенного влияния на 90-дневную смертность или большинство вторичных показателей, за исключением увеличения количества дней без применения вазопрессоров [85]. Побочные эффекты, такие как суперинфекция, гипергликемия и гастродуоденальное кровотечение, не были достоверно связаны с применением гидрокортизона. Применение стероидов также изучалось у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ВП) [86, 87]. Хотя многочисленные исследования продемонстрировали положительное влияние стероидной терапии на снижение вероятности перехода на искусственную вентиляцию легких при тяжелой ВП, влияние этой терапии на смертность остается неопределенным [88]. Кроме того, применение стероидов при дыхательной недостаточности, вызванной вирусом гриппа, связано с повышенным риском смерти [89]. Недавнее руководство, основанное на фактических данных, Общества медицины критических состояний (Society of Critical Care Medicine) рекомендовало стероиды с умеренной доказательной базой в течение 5–7 дней в суточной дозе < 400 мг внутривенного введения гидрокортизона или его эквивалента у госпитализированных пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией [90]. Было разработано и протестировано несколько методов лечения, нацеленных на специфические иммунные медиаторы, у пациентов с сепсисом. Большинство из них направлены на подавление чрезмерной выработки цитокинов, возникающей в результате связывания молекулярных паттернов патогенов с клеточными рецепторами, такими как TLR, которые инициируют быстрый синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов. Однако исследование, направленное на подавление процесса передачи сигналов TLR-4 и, следовательно, выработки TNF- α , IL-1 и IL-6, не показало снижения смертности или активности цитокинов, несмотря на



предыдущие многообещающие результаты на мышинных моделях [91]. Хотя анакинра, рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1, не оказал никакого эффекта на пациентов с сепсисом без стратификации, анализ подгруппы пациентов, получавших анакинру, с признаками синдрома активации макрофагов показал снижение 28-дневной смертности [92]. Более новый препарат, нангиботид, ингибитор растворимого TREM-1 (триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 1), трансмембранного белка, высвобождающегося в результате повреждения эндотелия и, как считается, играющего важную роль в воспалительной реакции, наблюдаемой при гипервоспалительном сепсисе, показал многообещающие результаты в клиническом исследовании 2b фазы [93], и исследование фазы 3 уже находится в разработке. Ранее в качестве вспомогательной терапии при сепсисе предлагались внутривенные иммуноглобулины, но доказательства не были убедительными, и в рекомендациях Кампании по выживанию при сепсисе 2021 года (SSC) рекомендовано не применять их при сепсисе [64]. Однако было продемонстрировано, что обогащенный внутривенный глобулин, обогащенный IgM играет решающую роль в модуляции иммунитета В / Т клетками, и в объединенном анализе был продемонстрирован тренд к снижению смертности. Тем не менее, этот эффект, как правило, менее стабилен в исследованиях надлежащего качества [94].

Эндотелий и пути гемостаза

В настоящее время проводятся поздние стадии испытаний препаратов, которые напрямую воздействуют на эндотелий и либо восстанавливают повреждения, вызванные сепсисом, либо ослабляют эндотелиальную дисфункцию. Например, альбумин изучался как возможное средство для восстановления повреждённого эндотелиального гликокаликса, а энибарцимаб, не нейтрализующее моноклональное антитело, нацеленное на адренормедуллин, предположительно может уменьшить вызванную сепсисом вазодилатацию и эндотелиальную проницаемость [95]. Также потенциальный интерес представляют ингибиторы тирозинкиназы, такие как иматиниб, которые, как было установлено, уменьшают сосудистую проницаемость при идиопатическом синдроме сосудистой проницаемости [96].



Вмешательства могут быть направлены и на коррекцию нарушений гемостаза. Одним из первых антикоагулянтов, испытанных при сепсисе, был гепарин, который не показал положительного эффекта в рандомизированном исследовании [97]. Несмотря на использование физиологических антикоагулянтов, таких как активированный протеин С, антитромбин и ингибиторы тканевого фактора, а также многообещающие результаты, полученные на основе реальных данных и начальных испытаний [98], крупные рандомизированные испытания не выявили никакой пользы для выживаемости от приёма антикоагулянтов, а вместо этого показали увеличение случаев кровотечений [99,100,101]. Опасения, связанные с неудачными испытаниями стратегий, ориентированных на иммунную систему, напрямую применимы к испытаниям гемостатических вмешательств. В большинстве этих испытаний были одни и те же недостатки, поскольку в них участвовали пациенты с сепсисом или септическим шоком независимо от того, было ли у них ДВС-синдром, а это означает, что многие пациенты получали антикоагулянтную терапию, хотя у них не было характерных признаков ДВС-синдрома. Совсем недавно рекомбинантный человеческий тромбомодулин также не показал снижения уровня смертности, хотя тенденция к улучшению наблюдалась у пациентов с исходной коагулопатией и у тех, кто не получал сопутствующую гепарин-тромбопрофилактику [102, 103]. Интересно, что в этом исследовании в то время участвовали только пациенты с признаками ДВС-синдрома, но, что примечательно, не удалось определить подходящее время для начала лечения, так как у 20% пациентов, получавших лечение, к моменту начала лечения состояние улучшилось, и у них больше не было признаков ДВС-синдрома. Помимо отбора пациентов, на неудачные результаты исследований антикоагулянтов могли повлиять и другие факторы, такие как время начала лечения, дозировка и продолжительность приёма антикоагулянтов. Кроме того, использование 28-дневной смертности в качестве основной конечной точки в рандомизированных контролируемых исследованиях может быть нецелесообразным, поскольку на неё могут влиять многочисленные факторы, помимо антикоагулянтной терапии. Более подходящими конечными точками были бы непосредственные цели, такие как разрешение ДВС-синдрома и



улучшение функции органов или комплексные показатели. Например, было проведено клиническое исследование третьей фазы для оценки эффективности рекомбинантного тромбомодулина при ДВС-синдроме различного происхождения, при этом разрешение ДВС-синдрома было основной конечной точкой [104]. Результаты исследования показали, что в группе, получавшей тромбомодулин, ДВС-синдром разрешился быстрее, чем в контрольной группе, получавшей гепарин (66,1% против 49,9%; разница 16,2%, 95% доверительный интервал [ДИ] 3,3–29,1), что привело к одобрению рекомбинантного тромбомодулина для лечения ДВС-синдрома в Японии.

Разработка терапевтических вмешательств для управления гипервоспалительным состоянием, вызванным системой комплемента, открывает большие перспективы для снижения риска множественной органной дисфункции, связанной с сепсисом. Обнадёживающие результаты доклинических исследований продемонстрировали потенциальную пользу ингибирующих стратегий на приматах и свиньях, снизив частоту органной недостаточности, коагулопатии и даже улучшив выживаемость [105, 106]. Интересно, что терапевтический плазмаферез при септическом шоке может влиять на различные аспекты, в том числе на потерю гликокаликса и коагулопатию, в рамках одного вмешательства [16].

В совокупности существует множество потенциальных стратегий, большинство из которых заслуживают дальнейшего изучения. Кроме того, предварительная стратификация и определение подходящего временного интервала для назначения соответствующего лечения являются обязательными и станут проблемой для новых клинических исследований в ближайшие несколько лет.

Выводы

Точные механизмы, лежащие в основе сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности, до конца не изучены. Одним из потенциальных факторов является размножение бактерий, которые могут напрямую повреждать органы и вырабатывать токсины, конкурирующие за одни и те же субстраты. Другим возможным фактором является активация врождённой иммунной системы, приводящая к нарушению регуляции как



гуморального, так и клеточного иммунитета. Эти изменения могут влиять на свёртываемость крови и функцию эндотелия, что приводит к дисфункции эндотелия и гемостаза, вызванной сепсисом. Нарушение взаимодействия между этими тремя системами может объяснить, почему локализованный источник инфекции, такой как обструктивный пиелонефрит, может привести к осложнениям, таким как острый респираторный дистресс-синдром, нарушение сознания, шок и острая почечная недостаточность. Иммунная, эндотелиальная и гемостатическая дисфункция, вызванная сепсисом, представляет собой часть более обширной и сложной системы с нарушенной регуляцией, которая приводит к полиорганной недостаточности после инфекции. Понимание этого единого механизма полиорганной недостаточности может помочь в разработке новых тестов и терапевтических методов для устранения коагуляционной и эндотелиальной дисфункции.

Литература:

1. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS et al (2016) Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:775–787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
2. Shankar-Hari M, Calandra T, Soares MP, Bauer M, Wiersinga WJ, Prescott HC, et al. Reframing sepsis immunobiology for translation: towards informative subtyping and targeted immunomodulatory therapies. *The Lancet Respiratory Medicine* 2024;0. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00468-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00468-X).
3. Engelmann B, Massberg S (2013) Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 13:34–45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>
4. Iba T, Helms J, Levi M, Levy JH (2024) Thromboinflammation in acute injury: infections, heatstroke, and trauma. *J Thromb Haemost* 22:7–22. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.07.020>
5. Helms J, Iba T, Connors JM, Gando S, Levi M, Meziani F et al (2023) How to manage coagulopathies in critically ill patients. *Intensive Care Med* 49:273–290. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-06980-6>
6. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS et al (2004) Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303:1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
7. Meziani F, Delabranche X, Asfar P, Toti F (2010) Bench-to-bedside review: circulating microparticles—a new player in sepsis? *Crit Care* 14:236. <https://doi.org/10.1186/cc9231>
8. Zhang Y, Meng H, Ma R, He Z, Wu X, Cao M et al (2016) Circulating microparticles, blood cells, and endothelium induce procoagulant activity in sepsis through phosphatidylserine exposure. *Shock* 45:299–307. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000509>
9. Stiel L, Meziani F, Helms J (2018) Neutrophil Activation During Septic Shock. *Shock* 49:371–384. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000980>



10. Robinson N, Ganesan R, Hegedűs C, Kovács K, Kufer TA, Virág L (2019) Programmed necrotic cell death of macrophages: Focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos. *Redox Biol* 26:101239. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101239>
11. Duprez L, Takahashi N, Van Hauwermeiren F, Vandendriessche B, Goossens V, Vanden Berghe T et al (2011) RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome. *Immunity* 35:908–918. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.020>
12. Aird WC (2003) The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 101:3765–3777. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-06-1887>
13. Pape T, Hunkemöller AM, Kumpers P, Haller H, David S, Stahl K (2021) Targeting the “sweet spot” in septic shock - A perspective on the endothelial glycocalyx regulating proteins Heparanase-1 and -2. *Matrix Biol Plus* 12:100095. <https://doi.org/10.1016/j.mplus.2021.100095>
14. Iba T, Levy JH (2019) Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost* 17:283–294. <https://doi.org/10.1111/jth.14371>
15. Delabranche X, Helms J, Meziani F (2017) Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care* 7:117. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0339-5>
16. Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, Schmidt BMW, Welte T, Haller H et al (2020) Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. *Crit Care* 24:71. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2799-5>
17. Yipp BG, Kubes P (2013) NETosis: how vital is it? *Blood* 122:2784–2794. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-457671>
18. Hahn RG, Patel V, Dull RO (2021) Human glycocalyx shedding: Systematic review and critical appraisal. *Acta Anaesthesiol Scand* 65:590–606. <https://doi.org/10.1111/aas.13797>
19. Minasyan H, Flachsbarth F (2019) Blood coagulation: a powerful bactericidal mechanism of human innate immunity. *Int Rev Immunol* 38:3–17. <https://doi.org/10.1080/08830185.2018.1533009>
20. Sun H, Ringdahl U, Homeister JW, Fay WP, Engleberg NC, Yang AY et al (2004) Plasminogen is a critical host pathogenicity factor for group A streptococcal infection. *Science* 305:1283–1286. <https://doi.org/10.1126/science.1101245>
21. van der Poll T, Herwald H (2014) The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost* 112:640–648. <https://doi.org/10.1160/TH14-01-0053>
22. Anglés-Cano E (1994) Overview on fibrinolysis: plasminogen activation pathways on fibrin and cell surfaces. *Chem Phys Lipids* 67–68:353–362. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(94\)90157-0](https://doi.org/10.1016/0009-3084(94)90157-0)
23. Morser J, Gabazza EC, Myles T, Leung LLK (2010) What has been learnt from the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-deficient mouse? *J Thromb Haemost* 8:868–876. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03787.x>
24. Zeerleder S, Schroeder V, Hack CE, Kohler HP, Willemin WA (2006) TAFI and PAI-1 levels in human sepsis. *Thromb Res* 118:205–212. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.06.007>
25. da Cruz DB, Helms J, Aquino LR, Stiel L, Cougourdan L, Broussard C et al (2019) DNA-bound elastase of neutrophil extracellular traps degrades plasminogen, reduces plasmin formation, and decreases fibrinolysis: proof of concept in septic shock plasma. *FASEB J* 33:14270–14280. <https://doi.org/10.1096/fj.201901363R>
26. Mast AE, Ruf W (2022) Regulation of coagulation by tissue factor pathway inhibitor: Implications for hemophilia therapy. *J Thromb Haemost* 20:1290–1300. <https://doi.org/10.1111/jth.15697>



27. Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, Khair K, Minford A et al (2011) Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child* 96:1066–1071. [https:// doi. org/ 10. 1136/ adc. 2010. 199919](https://doi.org/10.1136/adc.2010.199919)
28. Ed Rainger G, Chimen M, Harrison MJ, Yates CM, Harrison P, Watson SP, et al. The role of platelets in the recruitment of leukocytes during vascular disease. *Platelets* 2015;26:507–20. [https:// doi. org/ 10. 3109/ 09537 104. 2015. 10648 81.](https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1064881)
29. Lorant DE, Topham MK, Whatley RE, McEver RP, McIntyre TM, Prescott SM et al (1993) Inflammatory roles of P-selectin. *J Clin Invest* 92:559–570. [https:// doi. org/ 10. 1172/ JCI11 6623](https://doi.org/10.1172/JCI116623)
30. Peerschke EIB, Yin W, Ghebrehiwet B (2008) Platelet mediated comple- ment activation. *Adv Exp Med Biol* 632:81–91. [https:// doi. org/ 10. 1007/ 978-0- 387- 78952-1_7](https://doi.org/10.1007/978-0-387-78952-1_7)
31. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT (2015) Comple- ment System Part I - MolecularMechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol* 6:262. [https:// doi. org/ 10. 3389/ fimmu. 2015. 00262](https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00262)
32. Esmon CT (2004) The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res* 114:321–327. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. throm res. 2004. 06. 028](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.06.028)
33. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327–30.
34. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K et al (2006) A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing cur- rent criteria. *Crit Care Med* 34:625–631. [https:// doi. org/ 10. 1097/ 01. ccm. 00002 02209. 42491. 38](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000202209.42491.38)
35. Iba T, Levy JH, Yamakawa K, Thachil J, Warkentin TE, Levi M et al (2019) Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced dis- seminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 17:1265–1268. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jth. 14482](https://doi.org/10.1111/jth.14482)
36. Schmoch T, Möhnle P, Weigand MA, Briegel J, Bauer M, Bloos F et al (2023) The prevalence of sepsis-induced coagulopathy in patients with sepsis - a secondary analysis of two German multicenter randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 13:3. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13613- 022- 01093-7](https://doi.org/10.1186/s13613-022-01093-7)
37. Chen Y, Chen W, Ba F, Zheng Y, Zhou Y, Shi W et al (2023) Prognostic Accuracy of the Different Scoring Systems for Assessing Coagu- lopathy in Sepsis: A Retrospective Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 29:10760296231207630. [https:// doi. org/ 10. 1177/ 10760 29623 12076 30](https://doi.org/10.1177/10760296231207630)
38. Li J, Liu H, Wang N, Wang F, Shang N, Guo S et al (2024) Persistent high sepsis-induced coagulopathy and sequential organ failure assess- ment scores can predict the 28-day mortality of patients with sepsis: A prospective study. *BMC Infect Dis* 24:282. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s12879- 024- 09154-x](https://doi.org/10.1186/s12879-024-09154-x)
39. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon J-Y, Diehl J-L et al (2010) Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 36:471–478. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00134- 009- 1723-x](https://doi.org/10.1007/s00134-009-1723-x)
40. Tani VM, Assis-Mendonça GR, da Silva TB, Rogerio F, De Paula EV (2017) Microvascular thrombosis in sepsis: An autopsy study. *Thromb Res* 56:23–25. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. throm res. 2017. 05. 031](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.031)
41. White KC, Serpa-Neto A, Hurford R, Clement P, Laupland KB, See E, et al. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study. *Intensive Care Med* 2023;49:1079–89. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00134- 023- 07138-0.](https://doi.org/10.1007/s00134-023-07138-0)



42. Helms J, Merdji H, Loewert S, Severac F, Monnier A, Kaurin J et al (2023) Disseminated intravascular coagulation is strongly associated with severe acute kidney injury in patients with septic shock. *Ann Intensive Care* 13:119. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01216-8>
43. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang C-CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA* 2019;321:2003–17. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5791>.
44. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R (2008) The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care* 12:R38. <https://doi.org/10.1186/cc6823>
45. Torres LK, Pickkers P, van der Poll T (2022) Sepsis-Induced Immunosuppression. *Annu Rev Physiol* 84:157–181. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-061121-040214>
46. Cajander S, Kox M, Scicluna BP, Weigand MA, Mora RA, Flohé SB et al (2024) Profiling the dysregulated immune response in sepsis: overcoming challenges to achieve the goal of precision medicine. *Lancet Respir Med* 12:305–322. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00330-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00330-2)
47. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN et al (2007) Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multilex analysis. *Crit Care* 11:R49. <https://doi.org/10.1186/cc5783>
48. Russell JA, Fjell C, Hsu JL, Lee T, Boyd J, Thair S et al (2013) Vasopressin compared with norepinephrine augments the decline of plasma cytokine levels in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 188:356–364. <https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0355OC>
49. Venet F, Monneret G (2018) Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 14:121–137. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.165>
50. Grimaldi D, Pradier O, Hotchkiss RS, Vincent J-L (2017) Nivolumab plus interferon- γ in the treatment of intractable mucormycosis. *Lancet Infect Dis* 17:18. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30541-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30541-2)
51. Cusack R, Leone M, Rodriguez AH, Martin-Loeches I (2022) Endothelial Damage and the Microcirculation in Critical Illness. *Biomedicines* 10:3150. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123150>
52. Hinson JP, Kapas S, Smith DM (2000) Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev* 21:138–167. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0396>
53. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, González-García MÁ. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann Transl Med* 2016;4:329. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.65>.
54. Fang Y, Li C, Shao R, Yu H, Zhang Q (2018) The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: A prospective observational study. *Thromb Res* 171:149–154. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.09.059>
55. Chi Y, Yu S, Yin J, Liu D, Zhuo M, Li X (2024) Role of Angiopoietin/Tie2 System in Sepsis: A Potential Therapeutic Target. *Clin Appl Thromb Hemost* 30:10760296241238010. <https://doi.org/10.1177/10760296241238010>
56. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J (2017) New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 7:e017046. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017046>
57. Iba T, Levy JH, Thachil J, Susen S, Levi M, Scarlatescu E (2023) Communication from the Scientific Standardization Committees of the International Society on Thrombosis and Haemostasis on vascular endothelium-related biomarkers in disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 21:691–699. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2022.11.032>



58. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY et al (2019) Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients with Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 321:1993–2002. [https:// doi. org/ 10. 1001/ jama. 2019. 5358](https://doi.org/10.1001/jama.2019.5358)
59. Levi M, Vincent J-L, Tanaka K, Radford AH, Kayanoki T, Fineberg DA et al (2020) Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Baseline Coagulation Biomarker Levels and Mortality Outcome in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy. *Crit Care Med* 48:1140–1147. [https:// doi. org/ 10. 1097/ CCM. 00000 00000 004426](https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004426)
60. Greinacher A, Selleng S (2016) How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood* 128:3032–3042. [https:// doi. org/ 10. 1182/ blood- 2016- 09- 693655](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-693655)
61. Russell L, Madsen MB, Dahl M, Kampmann P, Perner A (2018) Prediction of bleeding and thrombosis by standard biochemical coagulation variables in haematological intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 62:196–206. [https:// doi. org/ 10. 1111/ aas. 13036](https://doi.org/10.1111/aas.13036)
62. Davies GR, Lawrence M, Pillai S, Mills GM, Aubrey R, Thomas D et al (2018) The effect of sepsis and septic shock on the viscoelastic properties of clot quality and mass using rotational thromboelastometry: A prospective observational study. *J Crit Care* 44:7–11. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. jcrc. 2017. 09. 183](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.183)
63. Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, Juffermans NP (2014) Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care* 18:R30. [https:// doi. org/ 10. 1186/ cc137 21](https://doi.org/10.1186/cc13721)
64. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C et al (2021) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47:1181–1247. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00134- 021- 06506-y](https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y)
65. Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, Burke RC, Han X, Zhang F et al (2019) Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care* 23:259. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13054- 019- 2534-2](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2534-2)
66. Fisher J, Douglas JJ, Linder A, Boyd JH, Walley KR, Russell JA (2016) Elevated Plasma Angiopoietin-2 Levels Are Associated With Fluid Overload, Organ Dysfunction, and Mortality in Human Septic Shock. *Crit Care Med* 44:2018–2027. [https:// doi. org/ 10. 1097/ CCM. 00000 00000 001853](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001853)
67. Sivapalan P, Ellekjaer KL, Jessen MK, Meyhoff TS, Cronhjort M, Hjortrup PB et al (2023) Lower vs Higher Fluid Volumes in Adult Patients With Sepsis: An Updated Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Chest* 164:892–912. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. chest. 2023. 04. 036](https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.04.036)
68. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD000567. [https:// doi. org/ 10. 1002/ 14651 858. CD000 567. pub7.](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub7)
69. Rasmussen KC, Secher NH, Pedersen T (2016) Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95:e4498. [https:// doi. org/ 10. 1097/ MD. 00000 00000 004498](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004498)
70. Kozek-Langenecker SA (2009) Influence of fluid therapy on the haemostatic system of intensive care patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 23:225–236. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. bpa. 2008. 11. 002](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2008.11.002)
71. Kellum JA, Song M, Almasri E (2006) Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 130:962–967. [https:// doi. org/ 10. 1378/ chest. 130.4. 962](https://doi.org/10.1378/chest.130.4.962)
72. Fernández-Sarmiento J, Salazar-Peláez LM, Acevedo L, Niño-Serna LF, Flórez S, Alarcón-Forero L et al (2023) Endothelial and Glycocalyx Biomarkers in Children With Sepsis After One



- Bolus of Unbalanced or Balanced Crystalloids. *Pediatr Crit Care Med* 24:213–221. <https://doi.org/10.1097/PCC.00000000000003123>
73. Saravi B, Goebel U, Hassenzahl LO, Jung C, David S, Feldheiser A et al (2023) Capillary leak and endothelial permeability in critically ill patients: a current overview. *Intensive Care Med Exp* 11:96. <https://doi.org/10.1186/s40635-023-00582-8>
74. Sandoo A, van Zanten JJCSV, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J* 2010;4:302–12. <https://doi.org/10.2174/1874192401004010302>.
75. Lambden S (2019) Bench to bedside review: therapeutic modulation of nitric oxide in sepsis—an update. *Intensive Care Med Exp* 7:64. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0274-x>
76. Coloretti I, Genovese A, Teixeira JP, Cherian A, Ferrer R, Landoni G et al (2024) Angiotensin ii therapy in refractory septic shock: which patient can benefit most? A narrative review. *J Anesth Analg Crit Care* 4:13. <https://doi.org/10.1186/s44158-024-00150-w>
77. Leisman DE, Privratsky JR, Lehman JR, Abraham MN, Yaipan OY, Brewer MR et al (2022) Angiotensin II enhances bacterial clearance via myeloid signaling in a murine sepsis model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 119:e2211370119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2211370119>
78. Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, van der Hoeven JG, Pickkers P, Kox M (2016) Potentially Inadvertent Immunomodulation: Norepinephrine Use in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 194:550–558. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0862CP>
79. Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, Bounab R, Annane D (2018) Immune Effects of Corticosteroids in Sepsis. *Front Immunol* 9:1736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01736>
80. Barabutis N, Khangoor V, Marik PE, Catravas JD (2017) Hydrocortisone and Ascorbic Acid Synergistically Prevent and Repair Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Endothelial Barrier Dysfunction. *Chest* 152:954–962. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.014>
81. Mansart A, Bollaert PE, Seguin C, Levy B, Longrois D, Mallié JP (2003) Hemodynamic effects of early versus late glucocorticosteroid administration in experimental septic shock. *Shock* 19:38–44. <https://doi.org/10.1097/00024382-200301000-00008>
82. Lim H-Y, Müller N, Herold MJ, van den Brandt J, Reichardt HM (2007) Glucocorticoids exert opposing effects on macrophage function dependent on their concentration. *Immunology* 122:47–53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02611.x>
83. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R et al (2018) Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 378:797–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1705835>
84. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S et al (2018) Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 378:809–818. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1705716>
85. Pirracchio R, Annane D, Waschka AK, Lamontagne F, Arabi YM, Bollaert P-E, et al. Patient-Level Meta-Analysis of Low-Dose Hydrocortisone in Adults with Septic Shock. *NEJM Evid* 2023;2:EVIDoA2300034. <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2300034>.
86. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J et al (2015) Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 313:677–686. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.88>
87. Dequin P-F, Meziani F, Quenot J-P, Kamel T, Ricard J-D, Badie J et al (2023) Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 388:1931–1941. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2215145>
88. Saleem N, Kulkarni A, Snow TAC, Ambler G, Singer M, Arulkumaran N (2023) Effect of Corticosteroids on Mortality and Clinical Cure in Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Randomized Control Trials. *Chest* 163:484–497. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.2229>



89. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD010406. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010406.pub3>.
90. Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, Balk RA, Asehnoune K, Cadena R et al (2024) 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community- Acquired Pneumonia. *Crit Care Med* 52:e219–e233. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000006172>
91. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Vincent J-L, Angus DC, Aikawa N et al (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 38:1685–1694. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e7c5c9>
92. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA et al (2016) Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med* 44:275–281. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000001402>
93. François B, Lambden S, Fizez T, Gibot S, Derive M, Grouin J-M et al (2023) Prospective evaluation of the efficacy, safety, and optimal biomarker enrichment strategy for nangingotide, a TREM-1 inhibitor, in patients with septic shock (ASTONISH): a double-blind, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 11:894–904. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00158-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00158-3)
94. Cui J, Wei X, Lv H, Li Y, Li P, Chen Z et al (2019) The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care* 9:27. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0501-3>
95. Laterre P-F, Pickkers P, Marx G, Wittebole X, Meziani F, Dugernier T et al (2021) Safety and tolerability of non-neutralizing adrenomedullin anti-body adrecizumab (HAM8101) in septic shock patients: the AdrenOSS-2 phase 2a biomarker-guided trial. *Intensive Care Med* 47:1284–1294. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06537-5>
96. Aman J, Peters MJL, Weenink C, van Nieuw Amerongen GP, Vonk NA (2013) Reversal of vascular leak with imatinib. *Am J Respir Crit Care Med* 188:1171–1173. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0136LE>
97. Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, Fortich F, Arango C, Aguirre D et al (2009) Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study). *Crit Care Med* 37:1185–1196. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819c06bc>
98. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H (2014) Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost* 12:1470–1479. <https://doi.org/10.1111/jth.12643>
99. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut J-F, Douglas IS, Finfer S et al (2012) Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 366:2055–2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1202290>
100. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869–78. <https://doi.org/10.1001/jama.286.15.1869>.
101. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL et al (2003) Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:238–247. <https://doi.org/10.1001/jama.290.2.238>
102. Vincent J-L, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou J-B, Kirov MY et al (2019) Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321:1993–2002. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5358>



103. François B, Fiancette M, Helms J, Mercier E, Lascarrou J-B, Kayanoki T et al (2021) Efficacy and safety of human soluble thrombomodulin (ART-123) for treatment of patients in France with sepsis-associated coagulopathy: post hoc analysis of SCARLET. *Ann Intensive Care* 11:53. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13613- 021- 00842-4](https://doi.org/10.1186/s13613-021-00842-4)
104. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R et al (2007) Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombo- modulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 5:31–41. [https:// doi. org/ 10. 1111/j. 1538- 7836. 2006. 02267.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02267.x)
105. Silasi-Mansat R, Zhu H, Popescu NI, Peer G, Sfyroera G, Magotti P et al (2010) Complement inhibition decreases the procoagulant response and confers organ protection in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *Blood* 116:1002–1010. [https:// doi. org/ 10. 1182/ blood- 2010- 02- 269746](https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-269746)
106. Keshari RS, Silasi R, Popescu NI, Patel MM, Chaaban H, Lupu C et al (2017) Inhibition of complement C5 protects against organ failure and reduces mortality in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:E6390–E6399. [https:// doi. org/ 10. 1073/ pnas. 17068 18114](https://doi.org/10.1073/pnas.1706818114)

